

535.714

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/047977 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 13/02,
13/20, 13/22, A61K 9/50, 9/51

[DE/DE]; Ahrenshooper Strasse 67, 13051 Berlin (DE).
DÄHNE, Lars [DE/DE]; Stillerzeile 3, 12587 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012904

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. November 2003 (18.11.2003)

(74) Anwälte: LEIDESCHER, Thomas usw.; Zimmermann
& Partner, Postfach 330 920, 80069 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 54 636.3 22. November 2002 (22.11.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CAPSULATION NANOSCIENCE AG [DE/DE];
Volmerstrasse 7b, 12489 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

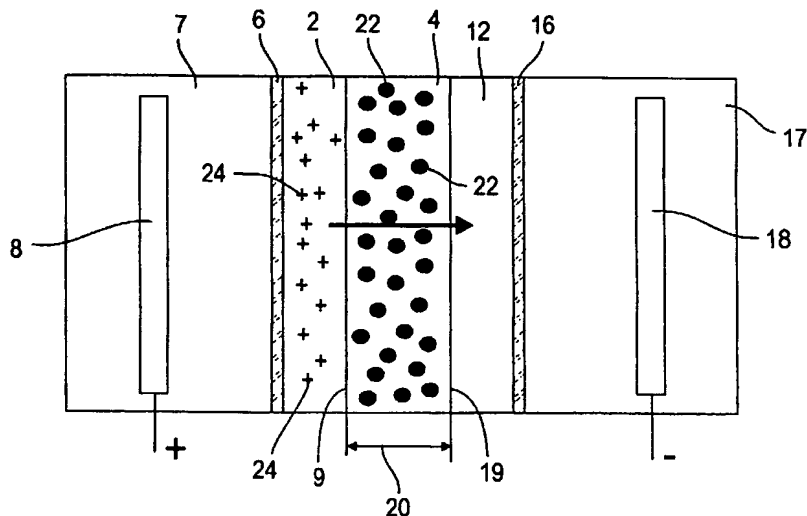
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VOIGT, Andreas

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR MODIFYING MICROPARTICLES AND DEVICE FOR MODIFYING MICROPARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM MODIFIZIEREN VON MIKROPARTIKELN SOWIE VORRICHTUNG ZUM MODIFIZIEREN VON MIKROPARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to a gradual coating method (LBL-technology[®]) with polyelectrolytes of microparticles and nanoparticles in aqueous gels and gelatinous media, whereby regularly occurring flocculation and coagulation problems, which arise as a result of high collision frequency (Brownian movement and/or hydrodynamic collision) amongst the particles to be coated and as a result of heterocoagulation with the coating material, can be avoided. The coating compositions are conveyed to the particles which are to be coated by diffusion or by means of external forces of an electric, magnetic, dielectrophoretic and hydrodynamic variety. According to the invention, the coated cores can be disintegrated or dispersed after coating while maintaining the integrity of the multi-layered shell. The coating products and/or the empty coating shells can be obtained once the gel has been broken and can be further processed.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur schrittweisen Beschichtung (LBL-technology*) mit Polyelektrolyten von Mikro- und Nanopartikeln in wässrigen Gelen und gelartigen Medien beansprucht. Damit werden die regelmässig auftretenden Flokkulations- und Koagulationsprobleme vermieden, die durch die hohe Stossfrequenz (Brown'sche Bewegung und/oder hydrodynamische Kollision) der zu beschichtenden Partikel untereinander und durch die Heterokoagulation mit dem Beschichtungsmaterial hervorgerufen werden. Der Transport der Beschichtungskomponenten zu den zu beschichtenden Partikeln kann durch Diffusion oder äussere Kräfte elektrischer, magnetischer, dielektrophoretischer, hydrodynamischer Art erfolgen. Insbesondere wird beansprucht, dass die beschichteten Kerne nach der Beschichtung desintegriert oder aufgelöst werden können unter Aufrechterhaltung der Integrität der Multischichthülle. Die Beschichtungsprodukte und/oder die leeren Beschichtungshüllen können nach Brechen des Geles gewonnen und weiter verarbeitet werden.

Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln sowie Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Herstellung von beschichteten Mikropartikeln, insbesondere von Hohlpartikeln, und betrifft ein Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln, eine Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln, ein Trägermaterial sowie eine Säule.

Hohlpartikel lassen sich durch Beschichtung von Templatpartikeln, die als Mikropartikel bereitgestellt werden, mit anschließendem Auflösen der Mikropartikel herstellen. Ein derartiges Verfahren ist beispielsweise in der WO 99/47252 beschrieben.

Das Beschichten und Modifizieren von Mikropartikeln in wässrigen Medien kann dabei jedoch häufig zu Erscheinungen mehr oder weniger irreversibler Koagulation und damit zu einer verminderten Ausbeute an dispergierten Mikropartikel führen. Diese Problematik ist besonders störend in dem Größenfenster der Mikropartikel von einigen Zehn Nanometern bis zu einigen Mikrometern.

Größere Mikropartikel sind in der Regel besser zu prozessieren, weil sie nur eine schwache Brown'sche Bewegung zeigen und sich regelmäßig technologisch leichter zu bearbeiten lassen mittels typischer Prozeßmodule wie Filtration, Zentrifugation etc. Die geringe Brown'sche Bewegung führt dazu, daß die Kollisionshäufigkeit zwischen den Mikropartikeln vergleichsweise gering ist, so daß eine Koagulation oder Aggregatbildung erst nach längeren Zeiträumen beobachtet wird. Durch eine Beschichtung mit entsprechenden Beschichtungskomponenten kann die Tendenz zur Koagulation oder Aggregatbildung weiter vermindert werden, so daß eine genügend schnelle Beschichtung zu stabiler Dispergierung führt. Eventuell gebildete reversible Aggregate lassen sich bei vergleichsweise großen Mikropartikel andererseits auch durch Energieeintrag in das System aufbrechen.

Anders liegt der Fall bei Mikropartikeln, die eine intensive thermische Bewegung erfahren. Diese Erscheinung wächst mit abnehmender Größe und abnehmender spezifischer Dichte

der Mikropartikel. So ist es schwierig, Mikropartikel unterhalb von einem Durchmesser von 1 µm verlustfrei oder verlustarm, d.h. ohne oder lediglich mit geringer irreversibler Aggregatbildung, zu beschichten, insbesondere wenn mehrere Schichten aufgebracht werden müssen.

5

Alle bisher beschriebenen technologischen Ansätze gehen von Systemen aus, in denen die Mikropartikel in einer Trägerflüssigkeit dispergiert sind (WO 02/09864 A1) und in dem durch Prozeßführung mittels Filtration (WO 99/47252), Zentrifugation (Sukhoroukov, G.B. et al., Polym. Adv. Technol. 1998, 9, 759; Sukhoroukov, G.B. et al., Colloids Surfaces A 1998, 137, 253 - 266) oder Säulenverfahren (WO 01/64330) die Ausbeute optimiert werden kann.

10

Das Problem der störenden Koagulation bzw. Aggregatbildung kann mit diesen Techniken jedoch nicht umgangen werden bzw. wird durch die angesprochene Prozeßführung sogar noch verstärkt.

15

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren anzugeben, welches die Probleme des Standes der Technik weitgehend vermeidet bzw. abmildert und insbesondere eine Koagulation und Aggregatbildung der Mikropartikel weitgehend unterdrückt.

20

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln mit den Schritten:

- Bereitstellen eines gelartigen Trägermediums, in welche Mikropartikel eingebettet sind;
- 25 - Einbringen zumindest einer Komponente in das gelartige Trägermedium und Inkontaktbringen der zumindest einen Komponente mit den Mikropartikeln durch induzierten, gerichteten Transport, wobei die zumindest eine Komponente in dem gelartigen Trägermedium eine im Vergleich zu den Mikropartikeln höhere Beweglichkeit aufweist;
- 30 - Modifizieren der Mikropartikel durch die zumindest eine Komponente; und
- Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium.

Durch die Einbettung der zu modifizierenden Mikropartikel in das gelartige Trägermedium soll die Beweglichkeit der Mikropartikel erheblich eingeschränkt werden. Dadurch wird die Kollisionswahrscheinlichkeit auch vergleichsweise kleiner Mikropartikel untereinander reduziert, so daß Koagulation oder Aggregatbildung vermindert oder sogar unterdrückt ist. Wie stark die Beweglichkeit bei gegebener Größe der Mikropartikel eingeschränkt ist, hängt z.B. in hohem Maße von der Viskosität des gelartigen Trägermediums ab. Je viskoser das Trägermedium ist, desto stärker sind die Mikropartikel immobilisiert und desto geringer ist deren Beweglichkeit. Dies kann bis weitgehend vollständiger Immobilisierung gehen, wie beispielsweise bei einem festen Gel, das in der Regel eine sehr hohe Viskosität aufweist.

Die Einschränkung der Beweglichkeit der Mikropartikel läßt sich auch durch die Abnahme des Diffusionskoeffizienten verdeutlichen. Wird für freie Mikropartikel, d.h. für Mikropartikel, die in einem niederviskosen Medium, beispielsweise in einem wässrigen System suspendiert sind, ein Diffusionskoeffizient D_0 angenommen, so ist der Diffusionskoeffizient dieser Mikropartikel in dem gelartigen Trägermedium D_{Gel} erheblich geringer. Mikroskopisch bedeutet dies, daß die Mikropartikel eine erheblich eingeschränkte Brown'sche Bewegung zeigen.

Ziel der Einbettung der Mikropartikel in dem gelartigen Trägermedium ist es, die Beweglichkeit der Mikropartikel soweit zu reduzieren, daß für die zur Modifizierung erforderliche Zeitdauer eine Koagulation oder Aggregatbildung der Mikropartikel weitgehend vermieden ist. Es ist daher grundsätzlich nicht erforderlich, daß das gelartige Trägermedium ein festes Gel ist, sondern es genügt häufig auch ein entsprechend hochviskoses gelartiges Trägermedium. Bei festen Gelen ist die Viskosität besonders hoch, so daß praktisch keine Bewegung der Mikropartikel während der Modifizierung beobachtet wird. Die für die Modifizierung erforderliche Zeitdauer hängt stark von der Art der Modifizierung ab. So ist beispielsweise für die Beschichtung von Mikropartikeln die Gesamtzeit aus Zuführen der Beschichtungskomponente, Dauer der erforderlichen Wechselwirkung und ggf. die Zeitdauer zum Abführen überschüssiger Beschichtungskomponenten zu berücksichtigen. Sollen die Mikropartikel mit mehreren Schichten aus unterschiedlichen Komponenten umhüllt

werden, so erhöht sich die Gesamtdauer der Beschichtung entsprechend. Durch die Einbettung wird eine sehr gleichmäßige Prozeßführung ermöglicht.

Das Bereitstellen des gelartigen Trägermediums umfaßt bevorzugt die Schritte:

- 5 - Bereitstellen des Trägermediums in einer niederviskosen Form;
 - Einbringen der Mikropartikel in das Trägermedium; und
 - Erhöhen der Viskosität des Trägermediums, so daß die Beweglichkeit der Mikropartikel in dem Trägermedium eingeschränkt ist.
- 10 Demnach werden zunächst Mikropartikel in dem niederviskosen Trägermedium eingebracht und möglichst gleichmäßig verteilt. Dann wird die Viskosität des Trägermediums soweit erhöht, daß die Mikropartikel ausreichend immobilisiert sind. Die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums erfolgt bevorzugt durch Überführung des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein festes Gel. Dies kann beispielsweise durch Erhöhung
- 15 der Viskosität des Trägermediums durch einen reversiblen Sol-Gel-Übergang des Trägermediums geschehen. So ist es möglich, als Trägermedium ein Gel zu verwenden, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Erwärmen verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung wieder abgekühlt wird. Andererseits kann dem Trägermedium in Form eines Gels zum Einbringen der Mikropartikel eine Dispersionsmittels zur
- 20 Verflüssigung zugeführt werden, und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung das Dispersionsmittel zumindest wieder teilweise entzogen werden. Andere Möglichkeiten der Steuerung der Viskosität, z.B. durch Zugabe von Salzen, sind ebenfalls möglich. Die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums kann grundsätzlich durch thermische, chemische, elektrische, physikochemische, optische, mechanische, rheomechanische
- 25 und biologische Prozesse und Parameter erfolgen.

Die Viskosität des gelartigen Trägermediums, in dem die Mikropartikel immobilisiert sind, sollte bevorzugt mindestens 100 mal höher sein als die Viskosität von Wasser. Gele werden häufig auch nach ihrer Elastizität bewertet. Besonders bevorzugt sollten die die Elastizität des gelartigen Trägermediums charakterisierenden Bloom-Werte denjenigen der erstarrten Lösungen von Gelbildnern im Konzentrationsbereich von 0.01% bis 20% Masseprozent entsprechen.

30

Andererseits sollte das gelartige Trägermedium noch eine ausreichende Beweglichkeit für die Komponenten gestatten, welche die immobilisierten Mikropartikel modifizieren. Günstig ist, wenn z.B. die Diffusion der Komponenten durch das gelartige Trägermedium nur gering eingeschränkt ist. Es sind daher von besonderem Interesse solche gelartigen Trägermedien, die zwar die Mikropartikel in ihrer Beweglichkeit erheblich einschränken, jedoch gleichzeitig ein ausreichend gutes Lösungsmittel für die zu den Mikropartikeln zu führenden Komponenten darstellen.

- 10 Mikropartikel können alle Strukturen in einem Größenbereich kleiner als 30 μm , bevorzugt kleiner als 5 μm und besonders bevorzugt kleiner als 1 μm sein. Die untere Größe der Mikropartikel entspricht derjenigen typischer Nanopartikel, liegt also im einstelligen Nanometerbereich, sofern die Relativbewegung der Partikel und der für eine Beschichtung verwendeten Komponenten genügend groß ist und die Beschichtung durchzuführen gestattet.
- 15 Als Mikropartikel können insbesondere auch biogene oder synthetische DNA und RNA sowie Biopolymere fungieren, ferner auch Komplexe der aufgeführten Spezies mit anderen Komponenten, z.B. Lipide, Fettsäuren, Histone, Spermine.

- Die untere Größe der Mikropartikel ist bevorzugt dadurch bestimmt, daß die Mikropartikel eine Beschichtung mit Beschichtungskomponenten, insbesondere mit Polyelektrolyten, gestattet. Dabei ist besonders bevorzugt, wenn die Mikropartikel zumindest so groß sind, daß eine Beschichtung mit mindesten zwei unterschiedlichen Beschichtungskomponenten, z.B. entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten, zur Bildung einer zumindest doppeltlagigen Hülle möglich ist. Beispiele sind Mikropartikel mit einer Größe von 30 nm oder größer. Derartige Mikropartikel weisen häufig bereits makroskopische Grenzflächeneigenschaften auf. Bevorzugt sind die Mikropartikel größer als 30 nm, besonders bevorzugt größer als 50 nm. Bei den Mikropartikeln kann es sich um feste, flüssige, flüssig-kristalline und gasförmige Partikeln sowie aus deren Zwischenformen handeln. Dabei können die Mikropartikel kristallin oder amorph aufgebaut sein. Bevorzugt können die Mikropartikeln aus Aggregaten anorganischer oder organischer Kolloide oder aus deren Mischaggregaten bestehen. Darüber hinaus können als Mikropartikel desintegrierbare oder lösliche Partikel verwendet werden. Die Mikropartikel können Aggregate aus gleichartigen oder

ungleichartigen Komponenten sein, bzw. Gemische aus mindestens zwei verschiedenen Arten von Mikropartikeln darstellen. Die Mikropartikel können monodispers oder heterodispers sein. Ebenfalls ist es möglich, wenn die Mikropartikel Template für Beschichtungen oder chemische Reaktionen sind.

5

Die Mikropartikel können auch einen Wirkstoff enthalten. Dabei kann der Wirkstoff ausgewählt werden aus Katalysatoren, Enzymen, pharmazeutischen Wirkstoffen, Nanopartikeln, Sensormolekülen, Kristallen, Polymeren und Gasen.

- 10 Insbesondere können die Mikropartikel biologischen oder biotechnologischen Ursprungs sein, wie tierische und menschliche Zellen, pflanzliche Zellen, Hefezellen und modifizierte Hefezellen; Pflanzenpollen und modifizierte Pflanzenpollen; Protoplasten; ghost-Hüllen; Viren; Bakterien; Liposomen, Vesikel; Zellorganellen wie Ribosomen, Zellkerne, Plastiden, Mitochondrien; Membranfragmente mit aktiven Proteinkomponenten wie Kanalproteine, Transportproteine, Proteine des Elektronentransportes, Rezeptorproteine: Biopolymere wie Proteine, Nukleinsäuren und Kohlenhydrate; Präzipitate biogener Moleküle.
- 15 Insbesondere kann es sich bei den Mikropartikel auch um Hohlpartikel mit schichtweise aufgebauter Hülle handeln. Dabei kann die Hülle aus mindestens zwei Schichten von Polyelektrolyten mit unterschiedlicher Ladung oder aus drei oder mehreren Schichten von
- 20 Polyelektrolyten mit jeweils alternierender Ladung bestehen. Die Schichten der Hülle können weiterhin kovalent oder durch Brückenbindungen vernetzt sein. Es wird weiterhin bevorzugt, wenn die zumindest eine Komponente in die Hohlpartikel eingebracht wird.

- Weitere in Frage kommende Mikropartikel können der WO 99/47252 und der WO
- 25 00/03797 entnommen werden, deren Offenbarungsinhalt hiermit vollständig aufgenommen wird.

- Die Mikropartikel können beispielsweise als Template zur Herstellung von Hohlpartikeln dienen. Die Template können als Vollkörper oder selbst als Hohlkörper vorliegen. Sie
- 30 können fest, flüssig oder gasförmig sein. Darüber hinaus kann es sich bei den Mikropartikeln um
- bereits beschichtete Template handeln, die entweder weiter beschichtet werden,

- bereits mit einer Hülle versehene Template, deren Kern, d.h. das Mikropartikel, aufgelöst und aus der Hülle entfernt wird, oder
- Mikropartikel handeln, in die entsprechende Komponenten eingebracht werden.

5 Das Modifizieren der Mikropartikel umfaßt daher bevorzugt

- ein Beschichten der Mikropartikel mit der zumindest einen Komponente, und/oder
 - ein Desintegrieren von mit einer Hülle beschichteten Mikropartikeln unter Bildung von Hohlstrukturen durch die zumindest eine Komponente und/oder
 - ein Einbringen und/oder Anreichern der zumindest einen Komponente in die/den Mi-
- 10 kropartikeln.

Bei der zur Modifizierung verwendeten Komponente kann es sich um chemische Substanzen, z.B. Moleküle (organische/anorganische/biologische; kleine oder Makromoleküle) oder Nanopartikel handeln, d.h. kleine Partikel, die erheblich kleiner sind als die zu modifizierenden Mikropartikel, so daß sie beispielsweise in die Mikropartikel einbringbar oder

15 zum Aufbau einer Hülle um die Mikropartikel geeignet sind. Bei der Desintegration der Mikropartikel soll die Beschichtung bevorzugt nicht oder nur gering modifiziert werden.

Die verwendeten Komponenten können zu den Mikropartikeln durch induzierten, insbesondere gerichteten Transport gebracht werden. Unter einem induzierten Transport wird dabei ein durch die Wahl von geeigneten externen Bedingungen angetriebener Fluß der Komponenten durch das gelartige Trägermedium verstanden, wodurch die Komponenten zu den Mikropartikeln hin- und ggf. wieder abtransportiert werden können. Als induzierter oder aktiver Transport wird z.B. der durch

20

- 25 - elektrische, magnetische, dielektrophoretische, optische, mechanische Kräfte, und/oder
- osmotische, thermische, hydrostatische, hydrodynamische Kräfte, und/oder
- Kräfte, die bei Phasenumwandlungen entstehen wie Verdunstung, Trocknung, Erstarrung, Schmelzen, Sol-Gel und Gel-Sol Umwandlungen

30 angetriebene Transport verstanden. Diese Kräfte können jedoch auch auf die eingebetteten Mikropartikel wirken. Daher soll das gelartige Trägermedium und die zum gerichteten Transport der Komponenten verwendeten Kräfte so aufeinander abgestimmt werden, daß

- die auf die Mikropartikel wirkenden Kräfte lediglich zu einer geringen oder vernachlässigbaren Bewegung der Mikropartikel führen, andererseits die Komponenten ausreichend schnell zu den Mikropartikeln transportiert werden. So können nach Fixierung bzw. Immobilisierung der Mikropartikel im gelartigen Trägermedium (Gel / gelartiges System)
- 5 durch verschiedene Kräfte und Prozesse wie Elektrophorese, Dielektrophorese, Diffusion u.a. die verwendeten Komponenten in ausreichender Menge und in hinreichender Geschwindigkeit zu den Mikropartikeln hin und von ihnen weg transportiert werden, d.h. die Komponenten werden weitgehend gerichtet durch das gelartige Medium geleitet. Es kann
- 10 entweder nur eine der genannten Kräfte (z.B. elektrische Kräfte) für die Induzierung des gerichteten Transports zur Anwendung gelangen oder auch eine beliebige Kombination dieser Kräfte. Alternativ oder zusätzlich ist auch ein passiver Transport, z.B. durch reine Diffusion, möglich. Vorteil der induzierten Transports ist insbesondere eine beschleunigte und besser steuerbare Prozeßführung, die eine höhere Ausbeute gestattet.
- 15 Vorteilhaft ist weiterhin, wenn die zum Transport verwendeten Kräfte so eingestellt werden, daß die Transportkräfte kleiner als die Wechselwirkung zwischen den Komponenten und den Mikropartikeln sind. Dadurch läßt sich ein Transport der Komponenten durch das gelartige Trägermedium ohne nennenswerte Wechselwirkung mit den Mikropartikeln vermeiden, d.h. es wird sichergestellt, daß die Komponenten mit den Mikropartikeln wech-
- 20 selwirken können. Letztere bilden so eine Art Senke für die Komponenten. Besonders vorteilhaft ist dies bei Komponenten zur Beschichtung der Mikropartikel.

Geeignete gelartige Trägermedien sind z.B. Hydrogele, d.h. wässrige gelartige Systeme. Diese gestatten in besonders günstiger Weise eine Immobilisierung der Mikropartikel, d.h.

25 diese sind nahezu ortsfest fixiert. Andererseits gestatten Hydrogele immer noch eine ausreichende Diffusion für z.B. polymere Beschichtungskomponenten, d.h. Hydrogele sind weitgehend permeabel für viele Komponenten zur Beschichtung und Modifizierung der Mikropartikel. Das Trägermedium kann aus natürlichen oder synthetischen Hydrogelbildnern oder aus anorganischen oder Mischungen aus anorganischen und organischen Verbindungen bestehen. Weiterhin kann das Trägermedium zumindest teilweise kovalent ver-

30 netzt sein.

Bevorzugt ist weiterhin, wenn das Trägermedium nicht-zusammenhängend partikulär ist, wobei es aus sphärischen, zylindrischen, ellipsoidalen oder anderen regelmäßigen Formen bestehen kann. Dabei kann das Trägermedium als äußere oder innere Schicht auf monodispersen oder heterodispersen Trägerpartikeln einfacher oder zusammengesetzter Art als Schicht aufsitzten. Bevorzugt besitzt das partikuläre Trägermedium eine charakteristische Größe unterhalb von einem Zentimeter. Weiterhin ist bevorzugt, wenn das partikuläre Trägermedium in Form einer Säule zusammengefaßt ist.

In einer weiteren Ausführungsform ist das Trägermedium zusammenhängend. Dabei kann es in einer oder zwei Dimensionen charakteristische Abmessungen unterhalb von einem Zentimeter besitzen.

Grundsätzlich kann die Anordnung des zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden Trägermediums in Form von Säulen, flächenartigen Schichten, parallelen flächenartigen Schichten, Streifen und Streifen in paralleler oder mäanderartiger Form erfolgen. Günstig ist, wenn die Anordnung und die Form der zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden Gelmatrizen optimiert ist für große Geschwindigkeiten der Beschichtung, Modifikation oder Separation von der Gelmatrix der Nano- und Mikropartikel durch die weiter oben aufgeführten treibenden Kräfte. Dabei können die zusammenhängenden und nicht-zusammenhängenden Gelmatrizen in Vorrichtungen eingebettet sein, die die geeigneten Triebkräfte für die Beschichtungs-, Modifikationsprozesse und Separationsvorgänge erzeugen.

In einer weiteren Ausführungsform ist das Trägermedium auf einem Träger aufgebracht. Dabei sollte der Träger für die zumindest eine Komponente durchlässig sein.

Auch ein nachfolgendes chemisches oder physikochemisches Modifizieren der beschichteten Mikropartikel, wie z.B. das Auflösen der als Template verwendeten Mikropartikel, das Entfernen der gelösten Komponenten aus dem gelartigen Trägermedium und die damit erfolgte Präparation einer Kapselhülle oder shell, ist unter Vermeidung jeglicher Aggregation oder Koagulation möglich.

Die Ausführung der Beschichtung von Mikropartikeln im Gel kann auf vielfältige Art und Weise erfolgen. Besonders günstig sind Bedingungen, unter denen elektrische oder Diffusionskräfte die Transportfunktion erfüllen. Insbesondere die Gelelektrophorese ist geeignet, die Komponenten in einfacher, gerichteter und gut steuerbarer Weise zu den Mikropartikeln zu transportieren. Bei der Gelelektrophorese wird üblicherweise über einem Gel bzw. einem gelartigen Trägermedium ein statisches elektrisches Feld angelegt, welches zu einem gerichteten Transport von geladenen Komponenten, z.B. Polyelektrolyte, durch das Gel führt. Dabei treten die Komponenten auch mit den im gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikeln in Kontakt und modifizieren diese, beispielsweise in dem sie sich an deren Oberfläche anlagern. Der Transport kann auch durch gerichtete Diffusion, beispielsweise angetrieben durch einen Konzentrationsgradienten erfolgen. Eine Kombination unterschiedlicher Transportprozesse ist ebenfalls möglich. Durch derartige induzierte Transportprozesse wird die Effizienz und Geschwindigkeit der Beschichtungs- und Modifikationsprozesse wesentlich erhöht.

Insbesondere ist die Beschichtung von Mikropartikel bevorzugt. Konkrete Ausgestaltungen dazu, z.B. welche Beschichtungskomponenten geeignet sind, wie diese aufgebracht werden und wie die verwendeten Template nach erfolgter Beschichtung aus der gebildeten Hülle herausgelöst werden, kann beispielsweise der bereits genannten WO 99/47252 entnommen werden, deren Offenbarungsinhalt hiermit vollständig aufgenommen wird. Besonders bevorzugt werden die Mikropartikel mit einer Hülle bestehend aus mindestens zwei, besonders bevorzugt aus mindesten drei oder mehreren Schichten von Polyelektrolyten mit unterschiedlicher Ladung beschichtet. Polyelektrolyte mit unterschiedlicher Ladung werden dabei abwechseln aufgebracht. Die so gebildeten Hüllen, Hüllstrukturen oder Hohlpartikel können sogar bis zu 20 und mehr, beispielsweise 40, Schichten von Polyelektrolyten aufweisen. Bei den zur Beschichtung verwendeten Komponenten kann es sich um wasserlösliche organische Polymere wie Polyelektrolyte, Polyampholyte, Biopolymere, Enzyme; geladene oligomere Verbindungen sowie Derivate dieser Verbindungen. Ebenfalls kann es sich bei der(den) zur Beschichtung der Mikropartikel verwendeten Komponente(n) um eine aus der Klasse der für pharmazeutische Verwendungen zugelassene Verbindung(en) und/oder eine aus der Klasse der für Nahrungsmittel oder die Umwelt zugelassene Verbindung(en) und/oder um ein Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelergänzungstoff(e) handeln.

Insbesondere umfaßt die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente anorganische Polyelektrolyte wie in wässriger Lösung stabile anorganische Nanopartikel; wie anorganische Halbleiterpartikel; fluoreszierende Nanopartikel; Quantum dot – Partikel
5 wie CdSe; Silica-Partikel oder durch Ladungsadsorption stabilisierte anorganische Nanopartikel wie Magnetit und Mineralpartikel.

Die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente kann auch niedermolekulare mindestens zweiwertige Kationen oder Anionen umfassen. Ebenso kann die Komponente niedermolekulare einwertige Kationen oder Anionen enthalten, die durch ihren molekularen Aufbau eine hohe Affinität zu den Mikropartikel oder anderen Beschichtungskomponenten besitzt. Grundsätzlich kann sich die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente in fester, flüssiger, flüssig-kristalliner, gasförmiger oder einer
10 deren Zwischenformen befinden.

15 Nach erfolgter Modifizierung der Mikropartikel werden diese aus dem gelartigen Trägermedium entfernt. Dies kann zum Beispiel durch Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums und nachfolgendem Abtrennen der modifizierten Mikropartikel von dem nun niederviskosen Trägermedium erreicht werden. Die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums erfolgt dabei bevorzugt durch einen Gel-Sol-Übergang des Trägermediums, beispielsweise durch Erwärmen des Trägermediums oder durch Zugabe eines Dispersionsmittels. Andererseits ist es auch möglich, die modifizierten Mikropartikel durch beispielsweise chemisches Auflösen des noch gelartigen Trägermediums und anschließendem Abtrennen der modifizierten Mikropartikel zu entfernen. Zum Entfernen bzw. Abtrennen
20 der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium kann auch auf

- physikalische Verfahren wie Sedimentation, Zentrifugation, Filtration, Vibration; und/oder
- physikochemische Verfahren wie Phasenseparation, Phasenumwandlung, Koagulation, Aggregation, Entmischung, Verfestigungsfront und/oder
- 30 - chemische Verfahren wie Vernetzung

zurückgegriffen werden. Ggf. kann das gelartige Trägermedium zunächst auch mechanisch zerkleinert und dann aufgelöst bzw. dessen Viskosität erniedrigt werden. Bevorzugt sind

thermische Prozesse zum Auflösen / Verflüssigen des gelartigen Trägermediums und anschließenden Separations- und gegebenenfalls Waschvorgänge zum Abtrennen der Mikropartikel.

- 5 Grundsätzlich kann die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums nach der Modifikation der Mikropartikel durch thermische, chemische, elektrische, physikochemische, optische, mechanische, rheomechanische und biologische Prozesse und Parameter erfolgen.
- 10 Es sind verschiedene geometrische Ausführungen der in-gel Beschichtungsanlagen (LBL in-gel, in-gel nanoparticle coating) vorstellbar, dabei ist insbesondere an gute Möglichkeiten zur Maßstabsvergrößerung gedacht. Der Regelfall ist, das gelartige Trägermedium in seiner Bruttooberfläche zu maximieren und die dritte, zur Oberfläche normale Dimension zu optimieren, weil letztere lokal die Beschichtungs- und Modifizierungsintensität (-
- 15 geschwindigkeit) bestimmt und erstere die Produktmenge.

- Günstig ist, wenn das gelartige Trägermedium eine vergleichsweise große Oberfläche hat, damit die Komponenten schnell von dem Trägermedium aufgenommen und zu den Mikropartikeln gelangen können. Beispielsweise kann das gelartige Trägermedium als dünne
- 20 Platte vorliegen, wobei die Komponenten von über jeweils mindestens eine der beiden großen Seitenfläche dem Trägermedium zugeführt wird. Günstig ist weiterhin, das gelartige Trägermedium in Form von Partikeln, z.B. kugelförmig, zu verwenden, wobei die Partikel insoweit größer als die Mikropartikel sind, daß sie eine Einbettung der Mikropartikel gestatten. Ggf. kann das gelartige Trägermedium auf Träger, z.B. Siebe, kleinen Kügel-
- 25 chen oder dergleichen, angeordnet sein.

- Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln mit einem ersten und einem zweiten Raum, wobei die Räume mit jeweils mit einer Flüssigkeit befüllbar und durch Anordnen eines gelartiges Trägermediums zwischen ihnen
- 30 voneinander abgegrenzt sind, wobei der Abstand zwischen den beiden Räume durch die Dicke des Trägermediums definiert ist, das gelartige Trägermedium mit jedem Raum eine Kontaktfläche bildet, und

die Ausdehnung zumindest einer Kontaktfläche in zumindest eine Richtung größer ist als der Abstand zwischen beiden Räumen.

Die zwischen gelartigem Trägermedium und den Räumen ausgebildeten Kontaktflächen sollen zumindest in einer Richtung, bevorzugt in zwei Richtungen eine größere Ausdehnung haben, als der Abstand zwischen den beiden Räumen, so daß Komponenten aus den Räumen relative schnell in das Trägermedium eintreten können. Die Ausdehnung der Kontaktfläche in wenigstens eine Richtung sollte bevorzugt mindestens 2 mal, besonders bevorzugt mindestens 5 mal größer als die Dicke des gelartigen Trägermediums und damit der Abstand der beiden Räume entsprechend gering sein. Angestrebt wird, daß das absolute Verhältnis der Kontaktfläche zwischen gelartigem Trägermedium und den Räumen zu dem Volumen des gelartigen Trägermediums möglichst groß sein soll. Durch ein entsprechend große Kontaktflächen-Volumenverhältnis kann die für die Modifizierung der im gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikel erforderliche Behandlungszeit verringert werden, so daß ein höherer Durchsatz erzielt wird.

Günstig ist, wenn das gelartige Trägermedium die beiden Räume gegeneinander abdichtet, so daß ein Transport von Komponenten nur über das gelartige Trägermedium erfolgen kann.

20

Bevorzugt ist weiterhin, wenn die Räume auf ihren dem zwischengelegten Trägermedium jeweils abgewandten Seiten durch jeweils mindestens eine Membran gegenüber jeweils einem ersten bzw. zweiten Funktionsraum abgegrenzt sind. Dadurch lassen sich z.B. gezielt in die Räume geeignete Komponenten einführen, die durch die Membran an einem Durchtritt in die Funktionsräume gehindert sind. Letztere dienen beispielsweise als Bereitstellungsraum für Transportflüssigkeiten oder dergleichen, wobei entsprechend großflächige Membranen, beispielsweise um die Zufuhr von Transportflüssigkeiten zu sichern, günstig sind. Die Membranen weisen dann bevorzugt etwa die gleiche Ausdehnung wie die Kontaktflächen zwischen dem gelartigen Trägermedium und den beiden Räumen auf.

30

In jedem Funktionsraum ist vorteilhafterweise jeweils mindestens eine Elektrode angeordnet, zwischen denen eine Spannung anlegbar ist. Diese dient z.B. für den elektrophoretisch

angetriebene Transportprozesse der Komponenten. Bevorzugt sind die Elektroden plattenförmig ausgebildet, wobei sie im wesentlichen parallel zu dem eingelegten gelartigen Trägermedium angeordnet sein können.

- 5 Eine derartige Vorrichtung gestattet ein vergleichsweise effizientes und gut kontrollierbares Beschichten von in dem gelartigen Trägermedium eingebetteten Mikropartikel mit Polyelektrolyten. Bei dem gelartigen Trägermedium kann es sich beispielsweise um ein geeignet verfestigtes Gel handeln, daß beispielsweise auch auf einem für die Komponenten, z.B. Polyelektrolyten, durchlässigen und mechanisch weitgehend stabilen Träger angeordnet sein kann.
- 10

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Trägermaterial, mit einem Träger und einem gelartigen Trägermedium, in dem Mikropartikel eingebettet sind, wobei der Träger für Komponenten durchlässig ist, die kleiner als die Mikropartikel sind. Bevorzugt ist das gelartige Trägermedium ein Gel ist.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Säule mit einem Hohlkörper, der zumindest teilweise mit einer Vielzahl von Partikeln gefüllt ist, wobei durch den Hohlkörper eine Flüssigkeit über die Partikel führbar ist und die Partikel ein gelartiges Trägermedium aufweisen, in das Mikropartikel eingebettet sind. Der prinzipielle Aufbau von Säulen ist grundsätzlich aus der analytischen Chromatographie bekannt. Bei der erfindungsgemäßen Säule weisen jedoch die in dem Hohlkörper angeordneten Partikel ein gelartiges Trägermedium auf, in das Mikropartikel eingebettet sind. Bevorzugt handelt es sich bei dem gelartigen Trägermedium um ein Gel.

20

25

Die Partikel können vollständig aus dem gelartigen Trägermedium bestehen oder einen Kern aufweisen, der von dem gelartigen Trägermedium umhüllt ist.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels beschrieben und in Figuren dargestellt. Es zeigen:

30

Figuren 1A – 1B eine Vorrichtung zum Beschichten von Mikropartikeln;

- Figuren 2A – 2B eine Vorrichtung zum Beladen von Mikropartikeln mit einem Wirkstoff;
Figur 3 einzelne Schritte bei der Beschichtung von Mikropartikel;
Figur 4 einzelne Schritte beim Beladen eines Hohlpartikel mit einem Wirkstoff;
5 Figur 5A und 5B planare Trägermaterialien;
Figur 6 sphärische Trägermaterialien; und
Figur 7 mit Trägermaterialien gefüllte Säulen.

- 10 Figur 1A zeigt eine Vorrichtung zum beispielsweise Beschichten von Mikropartikel. Die Vorrichtung weist einen ersten Raum 2 und einen zweiten Raum 12 auf, die durch ein gelartiges Trägermedium 4, beispielsweise in Form eines verfestigten Gels, voneinander getrennt sind. Beide Räume 2 und 12 sind mit einer Trägerflüssigkeit befüllt, wobei jedoch ein Austausch von Trägerflüssigkeit durch das gelartige Trägermedium 4 erfolgen kann.
15 Die Räume 2 und 12 sind auf ihren jeweils dem gelartigen Trägermedium 4 abgewandten Seiten durch Membranen 6 und 16 von ebenfalls mit einer oder derselben Trägerflüssigkeit gefüllten Funktionsräumen 7 und 17 getrennt. In diesen ist jeweils eine Elektrode 8 und 18 angeordnet, über die eine elektrische Spannung angelegt ist, so daß sich ein elektrisches Feld aufbaut. Im Bereich des gelartigen Trägermediums 4 verlaufen die Feldlinien in etwa
20 senkrecht zu dem gelartigen Trägermedium 4.

Der Abstand 20 der beiden Räume 2 und 12 voneinander wird durch die Dicke des gelartigen Trägermediums bestimmt. Dieser ist kleiner als die Ausdehnung der sich zwischen dem gelartigen Trägermedium 4 und den Räumen 2 und 12 ausgebildeten Kontaktflächen 9 und 19.
25

In dem gelartigen Trägermedium 4, bei dem es sich beispielsweise um ein niedrigschmelzendes Agarosegel handeln kann, sind Mikropartikel 22 eingebettet. Geeignete Mikropartikel sind beispielsweise RNA- oder DNA-Moleküle oder Silica-Partikel oder lösliche
30 Melaminformaldehydpartikel in einer Größe von etwa 30 nm bis 10 µm. Andere geeignete Mikropartikel können den bereits genannten WO 99/47252 und WO 00/03797 entnommen werden.

Zum Beschichten der eingebetteten Mikropartikel 22 werden die beiden Räume und die Funktionsräume mit einem geeigneten Medium, z.B. mit einem Acetatpuffer, gefüllt und Beschichtungskomponenten 24, z.B. Polykationen, in den Raum 2 eingebracht und die

5 Polarität und die Stärke des elektrischen Feldes so eingestellt, das diese in Richtung des gelartigen Trägermediums 4 bewegt werden und durch das gelartige Trägermedium wandern. Die Mikropartikel 22 weisen bevorzugt eine negativ Oberflächenladung auf, so daß die Polykationen durch elektrostatische Wechselwirkung an der Oberfläche verweilen und sich dort ansammeln, bis die Oberfläche der Mikropartikel umgeladen ist.

10 Überschüssige Polykationen werden zum zweiten Raum 12 befördert und können von dort abgeführt werden. Nach einem optionalen Waschschrift werden in den zweiten Raum 12 andere Beschichtungskomponenten 25, z.B. Polyanionen, eingebracht und durch das elektrische Feld in Richtung des ersten Raums 2 bewegt, wobei sie die Oberfläche der Mikropartikel beschichten und diese erneut umladen.

15

Diese Schritte können beliebig häufig wiederholt werden. Es ist auch möglich, die Beschichtungskomponenten immer in den ersten Raum 2 einzubringen, die Polarität des angelegten elektrischen Feldes jedoch der Polarität der Beschichtungskomponenten entsprechend anzupassen.

20

Figuren 2A und 2B zeigen Vorrichtungen mit prinzipiell dem gleichen Aufbau wie die Figuren 1A und 1B, jedoch wird hier ein Wirkstoff 26 in die Mikropartikel 28 eingebracht. Sofern der Wirkstoff als Ion oder mit einer Ladung versehen vorliegt, kann der Transport

25 durch ein elektrisches Feld angetrieben werden. Alternativ ist auch der Transport aufgrund eines Konzentrationsgradienten denkbar. Figur 2B zeigt die mit dem Wirkstoff 26 beladenen Mikropartikel 28.

Figur 3 gibt einen Überblick über den Ablauf eines Beschichtungsprozesses. Zunächst werden in Schritt 30 Templatpartikel bereitgestellt und nachfolgend gemäß Schritt 32 in ein flüssiges Trägermedium eingebracht, z.B. gleichmäßig suspendiert. Es schließt sich in Schritt 34 das Überführen des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein Gel

30

an, der/das eine ausreichende Immobilisierung der Mikropartikel bei gleichzeitig ausreichender Beweglichkeit der nachfolgend zuzuführenden Beschichtungskomponenten (Schritt 36) gestattet. Beispielsweise Hydrogele erfüllen derartige Anforderungen. Es folgt die Beschichtung der Templatpartikel mit den Beschichtungskomponenten in Schritt 38, welche beispielsweise durch elektrische Kräfte durch das gelartige Trägermedium bewegt werden. Nachfolgend werden gemäß Schritt 40 überschüssige Beschichtungskomponenten abgeführt und ggf. ein Spülschritt durchgeführt. Die Schritte 36 bis 40 können beliebig häufig bis zum Erreichen der gewünschten Beschichtungsdicke oder Anzahl der Schichten wiederholt werden.

Abschließend werden die Template aufgelöst und die so entstandenen Hohlpartikel, welche die zuvor aufgebrachte Beschichtungshülle darstellen, vom gelartigen Trägermedium entfernt. Dies kann beispielsweise zunächst durch Desintegration der Templatpartikel gemäß Schritt 42 erfolgen, so daß die verbliebenen Hohlstrukturen weiterhin im gelartigen Trägermedium eingebettet sind. Es schließt sich das Auflösen des Gels bzw. des gelartigen Trägermediums in Schritt 44 und das Abtrennen der Hohlstrukturen von dem aufgelösten Gel in Schritt 46 an. Alternativ kann zunächst das Gel aufgelöst (Schritt 50), dann die beschichteten Templatpartikel abgetrennt (Schritt 52) und schließlich die Templatpartikel aufgelöst werden (Schritt 54), so daß Hohlstrukturen verbleiben. Das Auflösen des Gels oder des gelartigen Trägermediums kann in beiden vorangegangenen Varianten chemisch oder durch beispielsweise thermisches Verflüssigen des Gels erfolgen.

Figur 4 zeigt exemplarisch einzelne Schritte beim Befüllen von Hohlpartikeln mit einer Komponente. Zunächst werden Hohlpartikel (Schritt 60) bereitgestellt und in einem flüssigen Trägermedium suspendiert (Schritt 61). Anschließend wird das Trägermedium in einen gelartigen Zustand oder ein Gel überführt (Schritt 62) und die Komponenten zugeführt (Schritt 63), wobei diese in die Hohlpartikel gelangen und dort sich anreichern (Schritt 64). Das Befüllen kann beispielsweise so gesteuert werden, daß Poren in den Wänden der Hohlpartikel geöffnet und nach dem Befüllen verschlossen werden, so daß die eingeschlossenen Komponenten nicht mehr aus den Hohlpartikeln austreten können. Die Porengröße läßt sich bei aus Polyelektrolyten bestehenden Hohlpartikeln beispielsweise über die Ionenstärke des sie umgebenden Mediums einstellen.

Überschüssige Komponenten werden anschließend abgeführt (Schritt 65), das Gel aufgelöst (Schritt 66) und die mit den Komponenten gefüllten Hohlpartikel von dem aufgelösten Gel abgetrennt (Schritt 67).

5

Figuren 5A und 5B zeigen Trägermaterialien mit einem Träger 70, auf dem ein gelartiges Trägermedium 72 mit darin eingebetteten Mikropartikeln 74 angeordnet ist. Der Träger 70 ist für die angedeuteten Komponenten 76, die zu den Mikropartikeln gelangen sollen durchlässig. Beispielsweise kann der Träger ein Sieb sein. Das gelartige Trägermedium 72 kann auch beiderseitig von dem Träger 70 begrenzt sein. Der Träger 70 dient insbesondere der mechanische Stabilisierung, so daß vorpräparierte gelartige Trägermedien mit darin eingebetteten Mikropartikeln leichter zu handhaben sind. Der Träger 70 kann sich auch im gelartigen Trägermedium 72 erstrecken.

10

15

Figur 6 zeigt sphärische Trägermaterialien 82, bei denen entweder das gelartige Trägermedium 72 einen sphärischen Träger 78 umhüllt, oder die Innenseite eines sphärischen Hohlträgers 79 beschichtet. Andererseits ist es möglich, daß das gelartige Trägermedium/Gel 72 trägerlos in Form von Partikeln 82, z.B. sphärische Partikel, insbesondere Vollkugeln, mit darin eingebetteten Mikropartikeln vorliegt.

20

In Figur 7 sind Säulen dargestellt, die einen Hohlkörper 80 aufweisen, der mit einer Vielzahl von Partikeln 82 gefüllt. Bei diesen kann es sich beispielsweise um die in Figur 6 gezeigten sphärischen Trägermaterialien 82 oder Partikel 82 handeln. Die Partikel 82 könne jedoch auch vollständig aus dem gelartigen Trägermedium, insbesondere einem Gel, mit darin eingebetteten Mikropartikeln bestehen. Durch die Säulen ist eine Flüssigkeit, angedeutet durch die Pfeile, führbar, in welche Komponenten zum Beschichten oder Befüllen der eingebetteten Mikropartikel gelöst sind. Derartige Säulen sind besonders einfach handhabbar.

25

Beispiel für die Beschichtung in Gel:

Sorgsam gereinigte Silikapartikel werden in niedrigschmelzendem 1% Agarosegel (peqGold Low Melt Agarose PEQLAB; 0,05 M Acetatpuffer pH 6,5) bei 70°C suspendiert und in einen Block von 2 cm x 2 cm x 1 cm gegossen. Nach dem Erkalten wird der Block in den Reaktionsraum einer speziell gefertigte Gelelektrophoresezelle, z.B. gemäß Figure 1A und 1B, eingefügt. Die Zelle ist in einen Kathodenraum 17, einen Reaktionsraum (umfaßt die Räume 2 und 12 sowie das gelartige Trägermedium 4) und einen Anodenraum 2 unterteilt, die durch Membranen 6 und 16 voneinander abgeschottet sind. Die Elektroden 8 und 18 sind platinbeschichtete Titangitter der Firma der Firma Metakem in der Größe der Zelle. Die Membranen (BioTrap BT1 feucht von Schleicher&Schüll) sind für kleine Ionen permeabel für die verwendeten Polyelektrolyte jedoch undurchlässig. Durch den Gelblock 4 wird der Reaktionsraum wiederum in drei Bereiche getrennt. Der Bereich auf der Anodenseite (Raum 2) wird mit einer Lösung von 2 mg/mL Polykation in 0,05 M Acetatpuffer aufgefüllt. Sodann wird mit einem Stromversorgungsgerät (CONSORT E 831 der Firma PEQLAB) eine Spannung von 70V angelegt. Nach 30 min ist die gesamte Polyelektrolytmenge aus der Lösung in das Gel 4 diffundiert. Die Bewegung des Polymers im Gel wurde in screening Experimenten durch den Einsatz von farbstoffgelabelten Polymeren verfolgt. Nach weiteren 60 min ist der nicht an Silikapartikel adsorbierte Rest des Polykations auf der Kathodenseite des Reaktionsraumes (Raum 12) wieder aus dem Gel herausdiffundiert.

Beide Seiten des Reaktionsraumes werden mit frischer Acetatlösung gespült und die Spannung erneut für 20 min angelegt, um letzte Überreste des Polykations aus dem Gel zu entfernen.

Im nächsten Schritt wird das Polyanion 2mg/ml in 0.05 M Acetatpuffer in den ehemaligen Anodenraum gegeben und erneut die Spannung von 70V mit umgekehrter Polarität angelegt. Das Polyanion diffundiert nun analog wie das Polykation im vorhergehenden Schritt durch die Gelschicht und wird ebenso entfernt. Entsprechend der gewünschten Schichtzahl wird dieser Zyklus wiederholt.

Die beschichteten Partikel können durch Aufschmelzen des Gels bei 70°C und Zentrifugation von dem Gel abgetrennt werden. Nachfolgend wird 3 Mal mit Wasser bei 70°C gewaschen.

5 Beispiel für das desintegrieren der beschichteten Templatpartikel zur Bildung von Hohlstrukturen:

Vor Abtrennung des Gels können die Kerne (Templatpartikel) der Kapseln (Hohlstrukturen) mit 1M HF herausgelöst werden, womit die Wahrscheinlichkeit der Aggregation verringert wird. Dazu wird das Gel in etwa 1 mm große Stücke zerkleinert, die in einer Filtrationszelle mit 1 M HF unter Rühren 2h behandelt werden. Danach wird die Lösung abfiltriert und die Gelstücke werden mit frischer HF Lösung weitere 2 h behandelt. Anschließend werden die hohlen Kapseln analog zu den Partikeln durch Aufschmelzen des Gels abgetrennt.

Ansprüche

1. Verfahren zum Modifizieren von Mikropartikeln mit den Schritten:

- Bereitstellen eines gelartigen Trägermediums, in welche Mikropartikel eingebettet sind;
- Einbringen zumindest einer Komponente in das gelartige Trägermedium und Inkontaktbringen der zumindest einen Komponente mit den Mikropartikeln durch induzierten, gerichteten Transport, wobei die zumindest eine Komponente in dem gelartigen Trägermedium eine im Vergleich zu den Mikropartikeln höhere Beweglichkeit aufweist;
- Modifizieren der Mikropartikel durch die zumindest eine Komponente; und
- Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium.

2. Verfahren nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem gelartigen Trägermedium um ein festes Gel handelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

das Bereitstellen des gelartigen Trägermediums die Schritte umfaßt:

- Bereitstellen des Trägermediums in einer niederviskosen Form;
- Einbringen der Mikropartikel in das Trägermedium; und
- Erhöhen der Viskosität des Trägermediums, so daß die Beweglichkeit der Mikropartikel in dem Trägermedium eingeschränkt ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch Überführung des Trägermediums in einen gelartigen Zustand oder in ein festes Gel erfolgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Erhöhung der Viskosität des Trägermediums durch einen reversiblen Sol-Gel-Übergang des Trägermediums erfolgt.

6. Verfahren nach Anspruch 5,

5 dadurch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium ein Gel ist, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Erwärmen verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung wieder abgekühlt wird.

10 7. Verfahren nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium ein Gel ist, das zum Einbringen der Mikropartikel durch Zugabe eines Dispersionsmittels verflüssigt und nach dem Einbringen der Mikropartikel zur Verfestigung das Dispersionsmittel zumindest wieder teilweise entzogen wird.

15

8. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

das Modifizieren der Mikropartikel

- ein Beschichten der Mikropartikel mit der zumindest einen Komponente, und/oder
- 20 - ein Desintegrieren von mit einer Hülle beschichteten Mikropartikeln unter Bildung von Hohlstrukturen durch die zumindest eine Komponente und/oder
- ein Einbringen und/oder Anreichern der zumindest einen Komponente in die/den Mikropartikeln

umfaßt.

25

9. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß

das Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium durch Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums und Abtrennen der modifizierten Mikro-
30 partikel von dem Trägermedium erfolgt.

10. Verfahren nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität des Trägermediums durch einen Gel-Sol-Übergang des
Trägermediums erfolgt.

5 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität durch Erwärmen des Trägermediums erreicht wird.

12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10,
10 dadurch gekennzeichnet, daß
die Erniedrigung der Viskosität durch Zugabe eines Dispersionsmittels erreicht wird.

13. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
15 das Entfernen der modifizierten Mikropartikel aus dem gelartigen Trägermedium durch
Auflösen des Trägermediums und Abtrennen der modifizierten Mikropartikel von dem
aufgelösten Trägermedium erfolgt.

14. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
20 dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel kleiner als 30 Mikrometer, insbesondere kleiner als 5 Mikrometer, be-
sonders bevorzugt kleiner als 1 Mikrometer sind.

15. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
25 dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel biologischen oder biotechnologischen Ursprunges sind.

16. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
30 die Mikropartikel zur Gruppe der anorganischen oder organischen Kolloidpartikel gehören
wie Silica-Partikel oder organische Polymerkolloide.

17. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel einen Wirkstoff enthalten.

5 18. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
als Mikropartikel desintegrierbare oder lösliche Partikel verwendet werden.

10 19. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel katalytische Eigenschaften besitzen.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüchen,
dadurch gekennzeichnet, daß
15 die zur Beschichtung erforderlichen Komponenten wasserlösliche organische Polymere
umfassen.

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
20 die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente pharmazeutische oder
kosmetische Wirkstoffe umfaßt.

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
25 die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente zumindest eine anorgani-
sche Substanz oder anorganische Nanopartikel umfaßt.

23. Verfahren nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, daß
30 die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente anorganische Polyelek-
trolyte umfaßt.

24. Verfahren nach Anspruch 22 oder 23,
dadurch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete anorganische Komponente und Nanopartikel katalytische Eigenschaften besitzen.

5

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente wasserlösliche organische Polyelektrolyte umfaßt wie polymere Kolloide oder geladene supramolekulare

10 Strukturen wie Dendrimere, oder Komplexe aus Polyelektrolyten und Tensiden oder Komplexe aus Polyelektrolyten untereinander.

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß

15 die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente biogener oder biotechnologischer Herkunft ist wie Viren, Bakterien, Blaualgen, einzellige Lebewesen, tierische Zellen, Liposomen, Vesikel, Zellorganellen, Membranfragmente, Biopolymere wie Proteine, Nukleinsäuren und Kohlenhydrate.

20 27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß

die zur Beschichtung der Mikropartikel verwendete Komponente markiert ist durch Farbstoffe, Fluoreszenzfarbstoffe, magnetische und elektrische Marker, Marker für spektroskopische und photographische Verfahren und/oder Marker für biochemische oder massenspektroskopische Verfahren.
25

28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß

30 die Mikropartikel nacheinander mit mindestens zwei Komponenten zur Bildung einer mindestens zwei Schichten umfassenden Hülle beschichtet werden.

29. Verfahren nach Anspruch 28,

dadurch gekennzeichnet, daß
die Mikropartikel mit mindestens einer weiteren Komponente zur Bildung einer mindestens drei Schichten umfassenden Hülle beschichtet werden.

5 30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
es sich bei den Mikropartikeln um Hohlpartikel mit schichtweise aufgebauter Hülle handeln.

10 31. Verfahren nach Anspruch 30.
dadurch gekennzeichnet, daß
die zumindest eine Komponente in die Hohlpartikel eingebracht wird.

32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
15 dadurch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium aus organischen Polymeren besteht wie Gelatine; Biopolymeren wie Kollagen, Proteine, Lipoproteine, Glykoproteine; Polyacrylamid, geladene Kohlenhydrate und deren Derivate wie Chitosan, Pectinat, Alginat, Agarose; Gummen wie Gummi arabicum; synthetische polymere Hydrogelbildner.

20 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Trägermedium nach dem Modifizieren der Mikropartikel zunächst zerkleinert und dann aufgelöst und/oder die Viskosität erniedrigt wird.

25 34. Vorrichtung zum Modifizieren von Mikropartikeln mit
einem ersten und einem zweiten Raum (2, 12), die jeweils mit einer Flüssigkeit befüllbar sind, wobei die beiden Räume (2, 12) durch ein gelartiges Trägermediums (4) zwischen ihnen voneinander abgegrenzt sind,

30 wobei
der Abstand (20) zwischen den beiden Räume (2, 12) durch die Dicke des gelartigen Trägermediums (4) definiert ist,

das gelartige Trägermedium (4) mit jedem Raum (2, 12) eine Kontaktfläche (9, 19) bildet, und

die Ausdehnung zumindest einer Kontaktfläche (9, 19) in zumindest eine Richtung größer ist als der Abstand (20) zwischen beiden Räumen.

5

35. Vorrichtung nach Anspruch 34,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Ausdehnung jeder Kontaktfläche (9, 19) in alle Richtungen größer ist als der Abstand (20) zwischen den beiden Räumen.

10

36. Vorrichtung nach Anspruch 34 oder 35,
dadurch gekennzeichnet, daß
die beiden Räume (2, 12) auf ihren dem zwischengelegten gelartigen Trägermedium (4) jeweils abgewandten Seiten durch jeweils mindestens eine Membran (6, 16) gegenüber
15 jeweils einem ersten bzw. zweiten Funktionsraum (7, 17) abgegrenzt sind.

20

37. Vorrichtung nach Anspruch 36,
dadurch gekennzeichnet, daß
jede Membran (6, 16) etwa die gleiche Ausdehnung hat wie die Kontaktflächen (9, 19)
zwischen dem gelartigen Trägermaterial (4) und den beiden Räumen (2, 12).

25

38. Vorrichtung nach Anspruch 36 oder 37,
dadurch gekennzeichnet, daß
jeder Funktionsraum (7, 17) mit einer Flüssigkeit befüllbar ist und mindestens eine Elektrode (8, 18) enthält.

30

39. Vorrichtung nach Anspruch 38,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Elektroden (8, 18) plattenförmig ausgebildet sind, wobei sie im wesentlichen parallel
zu dem eingelegten gelartigen Trägermedium (4) angeordnet sind.

1 / 6

Fig. 1A

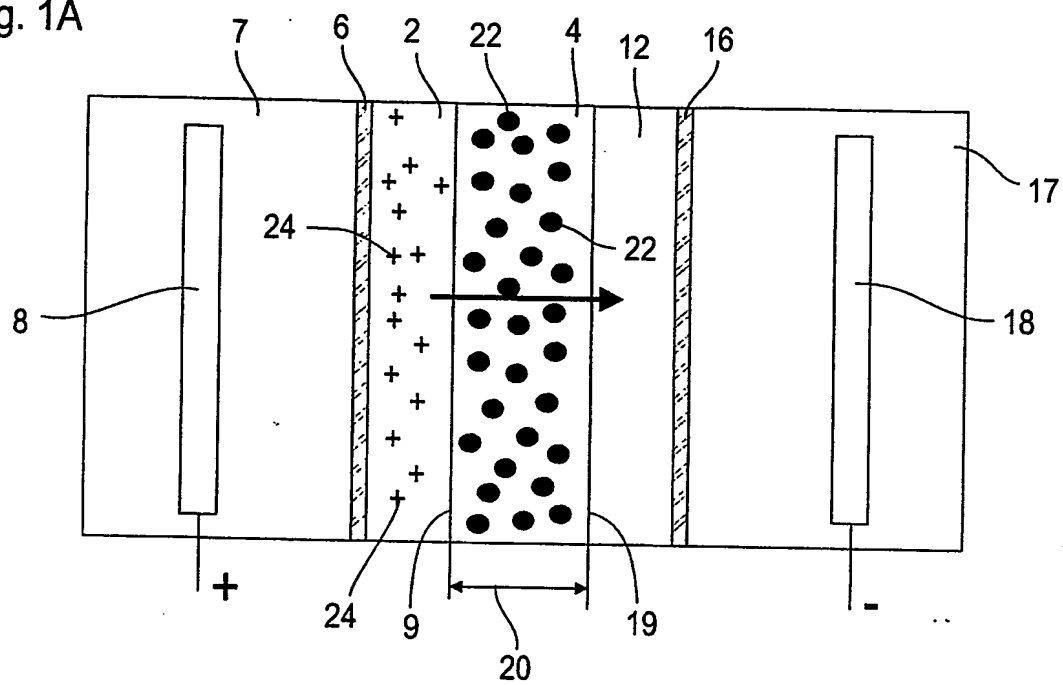
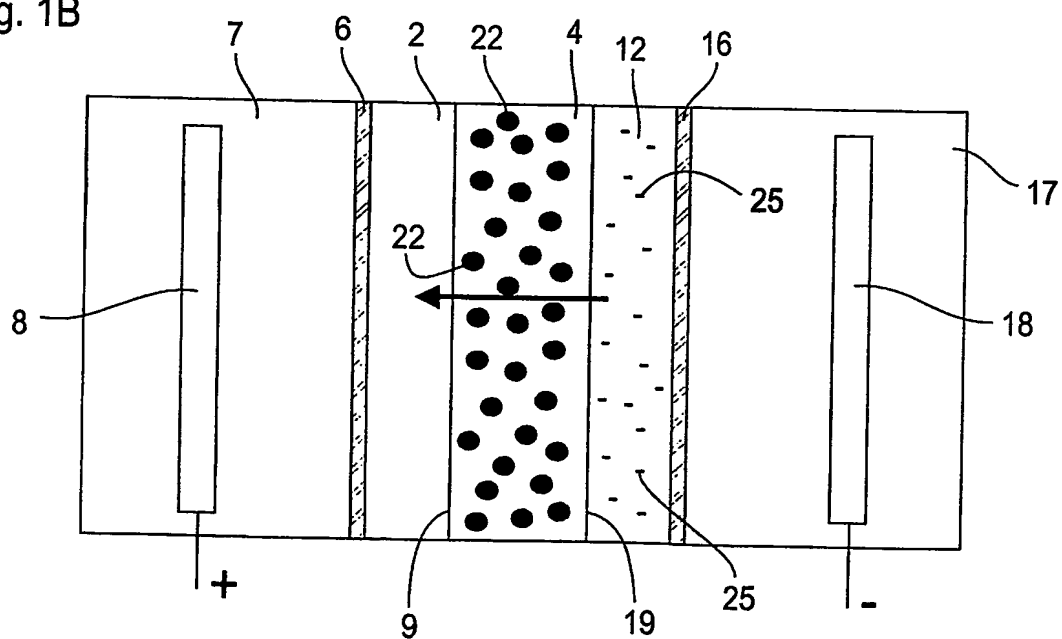


Fig. 1B



2 / 6

Fig. 2A

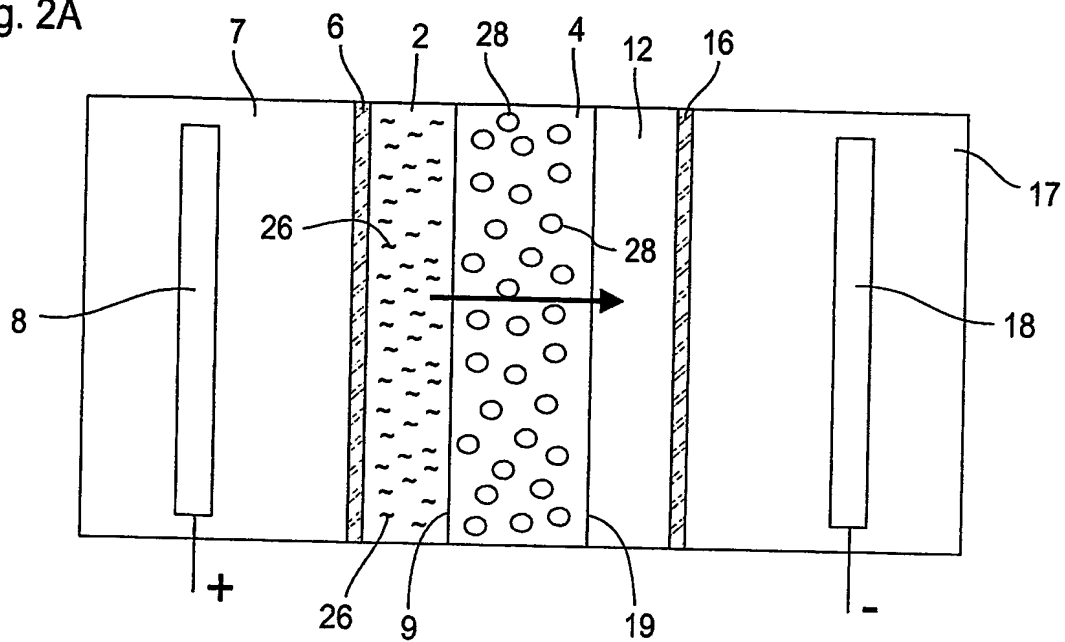
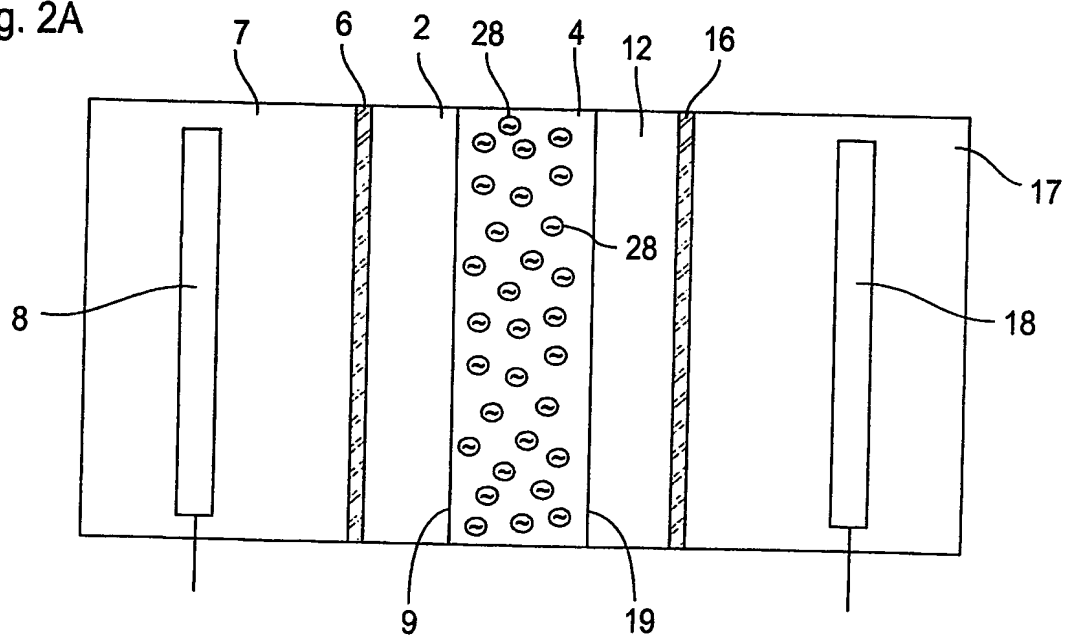
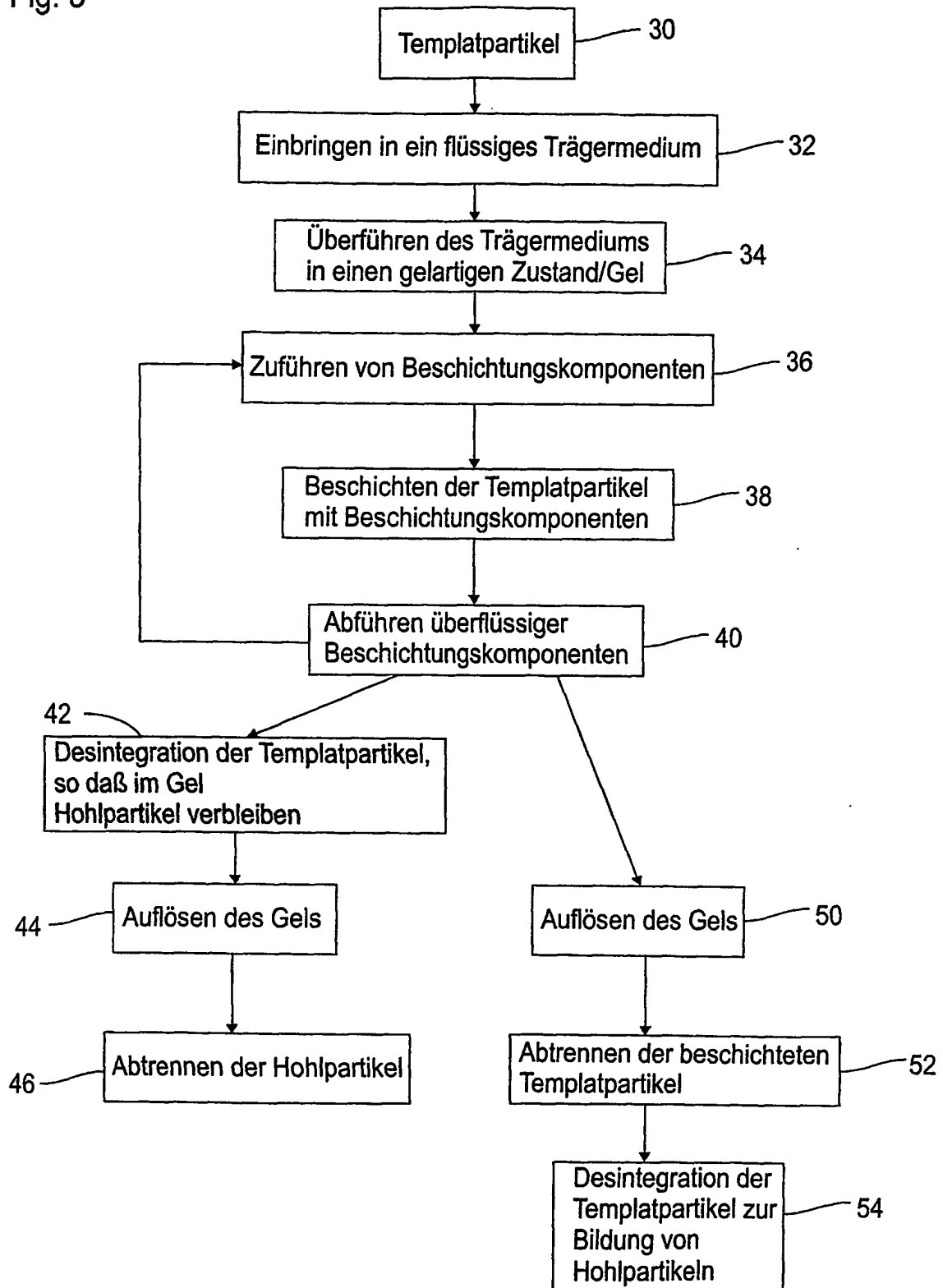


Fig. 2A



3 / 6

Fig. 3



4 / 6

Fig. 4

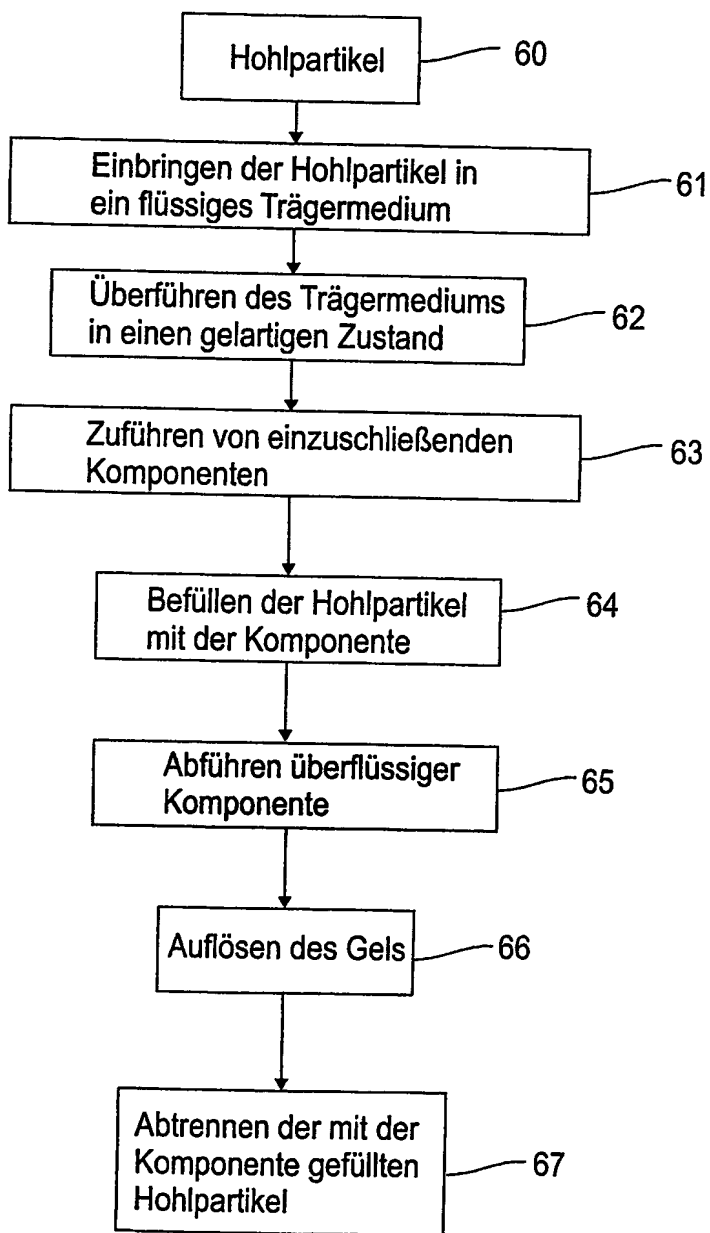


Fig. 5A

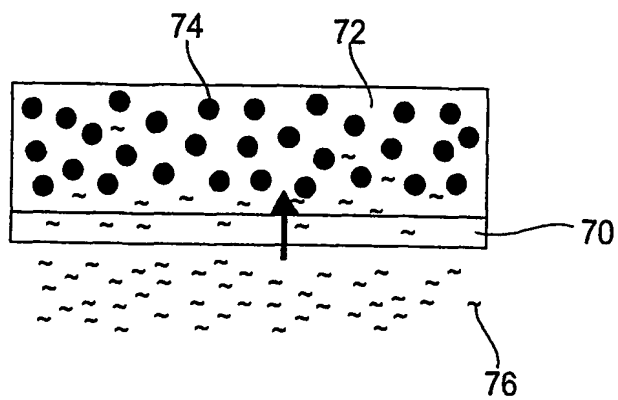


Fig. 5B

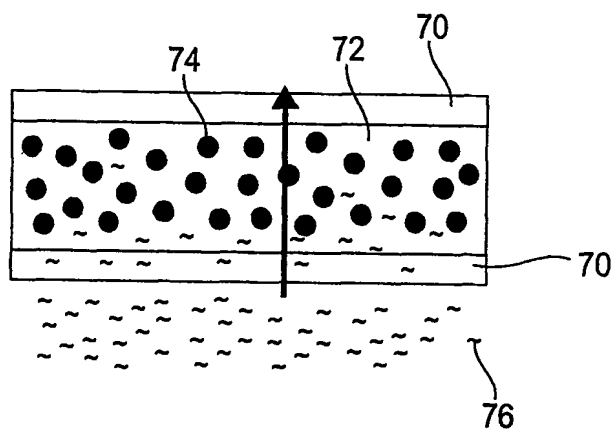


Fig. 6

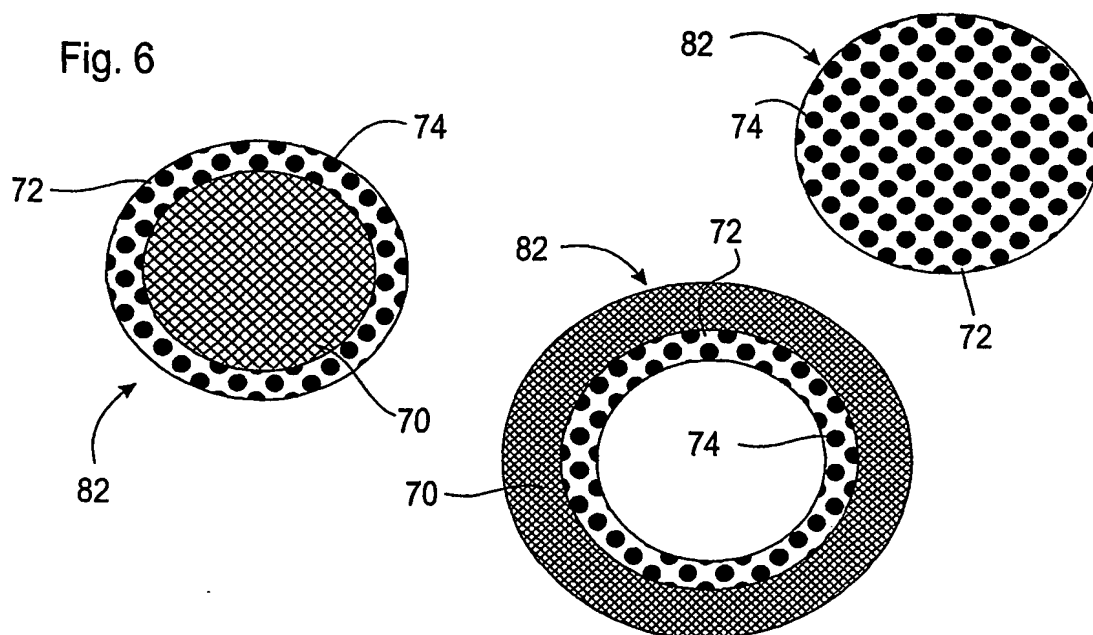
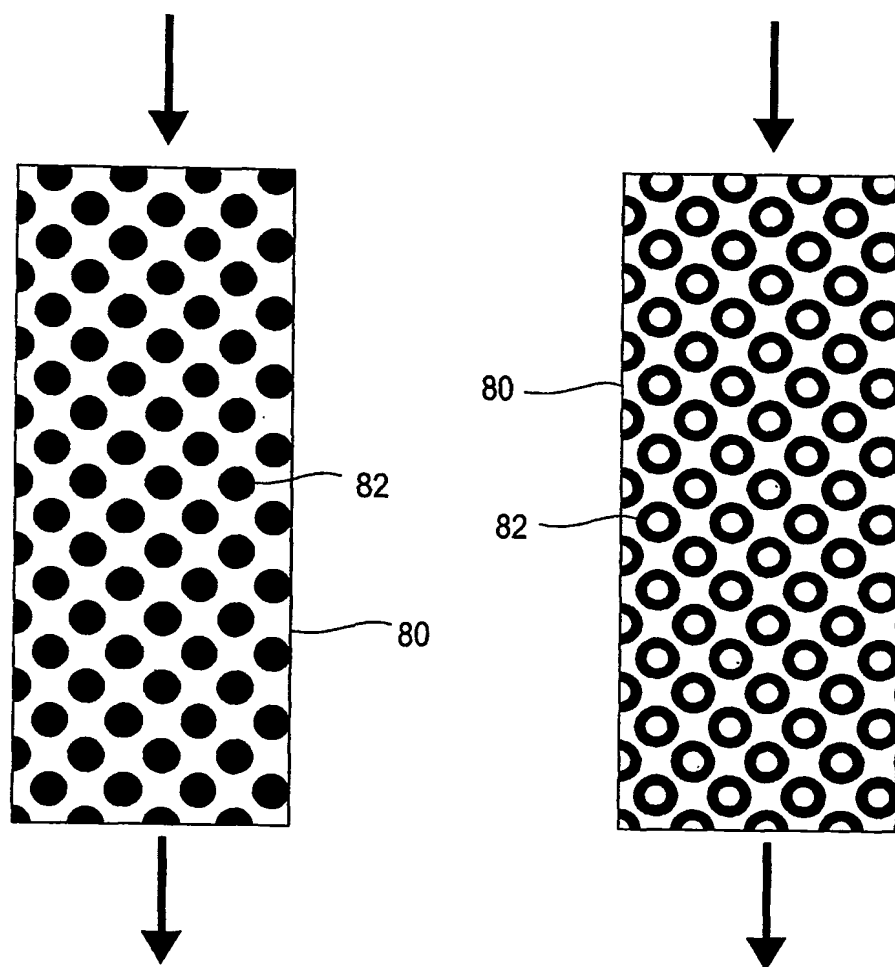


Fig. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01J13/02 B01J13/20 B01J13/22 A61K9/50 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199716 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class J03, AN 1997-166291 XP002276129 & CN 1 092 524 A (LIU T), 21 September 1994 (1994-09-21) abstract	34, 35
A	WO 01 64330 A (ENDERT GEROLD ; BEHRENS ANJA (DE); ESSLER FRANK (DE); LUTZ SILKE (D) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application the whole document --- -/--	1-39

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2004

Date of mailing of the international search report

19/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bork, A-M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/12904

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 31092 A (RYBINSKI WOLFGANG ;HENKEL KGAA (DE); KRUPP UTE (DE); MEIER FRANK ()) 18 April 2002 (2002-04-18) the whole document ----	1-33
A	DE 198 12 083 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 30 September 1999 (1999-09-30) the whole document ----	1-33
A	US 4 352 883 A (LIM FRANKLIN) 5 October 1982 (1982-10-05) column 2 -column 3; claims 1-22; example 1 -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12904

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1092524	A	21-09-1994	NONE	
WO 0164330	A	07-09-2001	DE 10010264 A1 AU 5035401 A WO 0164330 A1 EP 1289642 A1 JP 2003525258 T US 2003157181 A1	13-09-2001 12-09-2001 07-09-2001 12-03-2003 26-08-2003 21-08-2003
WO 0231092	A	18-04-2002	DE 10050382 A1 AU 1501502 A CA 2417792 A1 WO 0209864 A1 WO 0209865 A1 WO 0231092 A2 EP 1305109 A1 EP 1307282 A1 JP 2004504931 T US 2004013738 A1 US 2003175517 A1	18-04-2002 22-04-2002 30-01-2003 07-02-2002 07-02-2002 18-04-2002 02-05-2003 07-05-2003 19-02-2004 22-01-2004 18-09-2003
DE 19812083	A	30-09-1999	DE 19812083 A1 AT 228883 T DE 29924358 U1 DE 69904307 D1 DE 69904307 T2 WO 9947253 A1 WO 9947252 A2 EP 1064087 A2 EP 1064088 A1 JP 2002506719 T JP 2003522621 T US 2003219384 A1 US 6479146 B1	30-09-1999 15-12-2002 02-01-2003 16-01-2003 04-09-2003 23-09-1999 23-09-1999 03-01-2001 03-01-2001 05-03-2002 29-07-2003 27-11-2003 12-11-2002
US 4352883	A	05-10-1982	BE 882476 A1 CA 1145258 A1 CH 657786 A5 CH 653914 A5 DE 3012233 A1 DK 130580 A FR 2452285 A1 FR 2457688 A1 GB 2046209 A ,B GB 2119734 A ,B GB 2119737 A ,B IT 1133081 B JP 1602245 C JP 55157502 A JP 62039131 B JP 1437093 C JP 61293919 A JP 62042889 B NO 800901 A ,B, SE 448060 B SE 8002357 A US 4391909 A US 4409331 A	29-09-1980 26-04-1983 30-09-1986 31-01-1986 20-11-1980 29-09-1980 24-10-1980 26-12-1980 12-11-1980 23-11-1983 23-11-1983 09-07-1986 26-03-1991 08-12-1980 21-08-1987 25-04-1988 24-12-1986 10-09-1987 29-09-1980 19-01-1987 29-09-1980 05-07-1983 11-10-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12904

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	B01J13/02	B01J13/20 B01J13/22 A61K9/50 A61K9/51
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 B01J A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, INSPEC		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199716 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class J03, AN 1997-166291 XP002276129 & CN 1 092 524 A (LIU T), 21. September 1994 (1994-09-21) Zusammenfassung</p>	34, 35
A	<p>WO 01 64330 A (ENDERT GEROLD ;BEHRENS ANJA (DE); ESSLER FRANK (DE); LUTZ SILKE (D) 7. September 2001 (2001-09-07) In der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	1-39
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
5. April 2004		19/04/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bork, A-M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12904

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 31092 A (RYBINSKI WOLFGANG ;HENKEL KGAA (DE); KRUPP UTE (DE); MEIER FRANK ()) 18. April 2002 (2002-04-18) das ganze Dokument ----	1-33
A	DE 198 12 083 A (MAX PLANCK GESELLSCHAFT) 30. September 1999 (1999-09-30) das ganze Dokument ----	1-33
A	US 4 352 883 A (LIM FRANKLIN) 5. Oktober 1982 (1982-10-05) Spalte 2 -Spalte 3; Ansprüche 1-22; Beispiel 1 -----	1-33

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12904

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CN 1092524	A	21-09-1994	KEINE
WO 0164330	A	07-09-2001	DE 10010264 A1 13-09-2001
		AU 5035401 A 12-09-2001	
		WO 0164330 A1 07-09-2001	
		EP 1289642 A1 12-03-2003	
		JP 2003525258 T 26-08-2003	
		US 2003157181 A1 21-08-2003	
WO 0231092	A	18-04-2002	DE 10050382 A1 18-04-2002
		AU 1501502 A 22-04-2002	
		CA 2417792 A1 30-01-2003	
		WO 0209864 A1 07-02-2002	
		WO 0209865 A1 07-02-2002	
		WO 0231092 A2 18-04-2002	
		EP 1305109 A1 02-05-2003	
		EP 1307282 A1 07-05-2003	
		JP 2004504931 T 19-02-2004	
		US 2004013738 A1 22-01-2004	
		US 2003175517 A1 18-09-2003	
DE 19812083	A	30-09-1999	DE 19812083 A1 30-09-1999
		AT 228883 T 15-12-2002	
		DE 29924358 U1 02-01-2003	
		DE 69904307 D1 16-01-2003	
		DE 69904307 T2 04-09-2003	
		WO 9947253 A1 23-09-1999	
		WO 9947252 A2 23-09-1999	
		EP 1064087 A2 03-01-2001	
		EP 1064088 A1 03-01-2001	
		JP 2002506719 T 05-03-2002	
		JP 2003522621 T 29-07-2003	
		US 2003219384 A1 27-11-2003	
		US 6479146 B1 12-11-2002	
US 4352883	A	05-10-1982	BE 882476 A1 29-09-1980
		CA 1145258 A1 26-04-1983	
		CH 657786 A5 30-09-1986	
		CH 653914 A5 31-01-1986	
		DE 3012233 A1 20-11-1980	
		DK 130580 A 29-09-1980	
		FR 2452285 A1 24-10-1980	
		FR 2457688 A1 26-12-1980	
		GB 2046209 A ,B 12-11-1980	
		GB 2119734 A ,B 23-11-1983	
		GB 2119737 A ,B 23-11-1983	
		IT 1133081 B 09-07-1986	
		JP 1602245 C 26-03-1991	
		JP 55157502 A 08-12-1980	
		JP 62039131 B 21-08-1987	
		JP 1437093 C 25-04-1988	
		JP 61293919 A 24-12-1986	
		JP 62042889 B 10-09-1987	
		NO 800901 A ,B, 29-09-1980	
		SE 448060 B 19-01-1987	
		SE 8002357 A 29-09-1980	
		US 4391909 A 05-07-1983	
		US 4409331 A 11-10-1983	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.